ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient de la lévofloxacine hémihydratée équivalant à 100 mg de lévofloxacine. Chaque ampoule contient 240 mg de lévofloxacine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.

Solution limpide, jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Quinsair est indiqué chez l'adulte dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 240 mg (une ampoule) administrée par inhalation deux fois par jour (voir rubrique 5.2).

Quinsair est administré en alternant des cycles de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Ce traitement par cycle peut être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit inhaler cette dose dès que possible à condition de pouvoir respecter un intervalle de 8 heures avant l'inhalation de la prochaine dose. Le patient ne doit pas inhaler le contenu de plus d'une ampoule pour compenser la dose oubliée.

En cas de survenue d'un bronchospasme symptomatique aigu après administration de Quinsair, l'inhalation d'un bronchodilatateur à action rapide entre15 minutes à 4 heures avant l'administration des doses suivantes peut apporter un bénéfice au patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Patients âgés (≥ 65 ans)
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Quinsair chez les patients âgés atteints de mucoviscidose n'ont pas été établies.

Insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 20 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Quinsair est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).

Insuffisants hépatiques
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Quinsair chez les enfants âgés de < 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont rapportées dans les rubriques 4.8, 5.1, 5.2 et 5.3, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie inhalée.

Après ouverture, le contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement (voir rubrique 6.6).

Pour les patients suivant plusieurs traitements par voie inhalée, l'ordre recommandé d'administration est le suivant :
1. Bronchodilatateurs ;
2. Dornase alfa ;
3. Kinésithérapie respiratoire ;
4. Quinsair ;
5. Stéroïdes inhalés.

Quinsair doit être utilisé uniquement avec le nébuliseur Zirela (comprenant une tête d'aérosol Zirela) fourni dans la boîte, connecté à un générateur eBase ou une unité de commande eFlow rapid (voir rubrique 6.6). Il convient de lire les instructions d'utilisation du système de nébulisation Zirela avant d'utiliser Quinsair pour la première fois.

Les études *in vitro* utilisant le système de nébulisation Zirela avec Quinsair ont montré les caractéristiques suivantes d'administration : diamètre aérodynamique médian en masse (distribution des tailles de gouttelettes : 3,56 micromètres (écart-type géométrique 1,51) vitesse de libération du médicament : 24,86 mg/minute (écart-type, ET, 4,05) et quantité totale de médicament délivrée : 236,1 mg (ET 7,1). Le système de nébulisation Zirela a été utilisé pour administrer Quinsair dans les études cliniques décrites à la rubrique 5.1.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de tendinopathies liés à l'administration de fluoroquinolones.
- Épilepsie.
- Grossesse.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (par exemple, incluant angioœdème, choc anaphylactique).

Réactions bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères, tels que le syndrome de Stevens Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés avec l'administration par voie générale de lévofloxacine (voir rubrique 4.8).

Troubles hépatobiliaires

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle, ont été rapportés avec la lévofloxacine administrée par voie générale, principalement chez des patients ayant des maladies sévères sous-jacentes (par ex. une septicémie, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition si des signes ou des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou des douleurs abdominales.

Allongement de l'intervalle QT

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, doivent être utilisées avec prudence chez des patients présentant des facteurs de risque connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9), tels que :

- Syndrome du QT long congénital.
- Traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par ex. antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques).
- Déséquilibre électrolytique non corrigé (par ex. hypokaliémie, hypomagnésémie).
- Pathologies cardiaques (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, doivent être utilisées avec prudence chez ces populations.

Patients prédisposés aux crises convulsives

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et peuvent déclencher des crises convulsives (voir rubrique 4.8). La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3) et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant comprenant des substances actives abaissant le seuil épileptogène, par exemple la théophylline (voir rubrique 4.5).

Réactions psychotiques

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une seule prise de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). La lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices, dont certains sont survenus rapidement, ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones dont la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Le traitement par lévofloxacine doit être arrêté si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible.

Exacerbation d'une myasthénie

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, ont une activité de de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez des patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables

graves, y compris des décès et le recours à une assistance respiratoire, rapportés depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones, ont été associés à leur utilisation chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Tendinites

Des tendinites et des ruptures de tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures d'un traitement par lévofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinites et de ruptures de tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg et chez les patients sous corticostéroïdes.

Lors des essais cliniques, des tendinites ont été rapportées comme un effet indésirable peu fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose recevant Quinsair (voir rubrique 4.8).

Bronchospasme

Le bronchospasme est une complication associée aux traitements inhalés, dont Quinsair (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'un bronchospasme symptomatique aigu après administration du traitement, l'inhalation d'un bronchodilatateur à action rapide avant l'administration des doses suivantes peut apporter un bénéfice au patient (voir rubrique 4.2).

Hémoptysie

L'utilisation de médicaments inhalés peut entraîner un réflexe de toux. L'administration de Quinsair chez les patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée uniquement si les bénéfices du traitement sont considérés comme supérieurs aux risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Patients présentant un déficit en glucose -6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être prédisposés à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Patients traités par antivitamines K

Du fait d'une possible augmentation des tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association à un antivitamine K (warfarine par ex.), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en même temps (voir rubrique 4.5).

Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (glibenclamide par ex.) ou par insuline. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par lévofloxacine (même plusieurs semaines après le traitement), peut être symptomatique d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudo-

membraneuse.

Résistance à la lévofloxacine, aux autres agents anti-infectieux et aux micro-organismes émergents liés au traitement

Le développement de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux fluoroquinolones et la surinfection par des micro-organismes non sensibles aux fluoroquinolones sont des risques potentiels associés à l'utilisation de Quinsair. En cas de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Prévention de la photosensibilisation

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par ex. lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

Interférence avec les examens biologiques

Chez les patients traités par lévofloxacine, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés par une méthode de détection plus spécifique.

La lévofloxacine peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et, par conséquent, peut donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur la lévofloxacine

La lévofloxacine est principalement éliminée sous forme inchangée dans les urines, étant très peu métabolisée (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs de CYP n'est attendue.

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables
Une étude clinique n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique entre la lévofloxacine et la théophylline. Cependant, un abaissement notable du seuil épileptogène peut survenir lorsque des quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène. Les concentrations de lévofloxacine étaient d'environ 13% supérieures en présence de fenbufène que lorsque la lévofloxacine était administrée seule.

Probénécide et cimétidine
La clairance rénale de la lévofloxacine était diminuée par la cimétidine (24%) et le probénécide (34%), car ces deux substances actives sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Néanmoins, aux doses testées dans cette étude, les différences statistiquement significatives des paramètres cinétiques n'ont probablement pas de pertinence clinique. La prudence est de rigueur lorsque la lévofloxacine est administrée avec des substances actives qui affectent la sécrétion tubulaire rénale, comme le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Autres informations pertinentes
Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique lorsqu'elle était administrée en même temps que les substances suivantes : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide et ranitidine.

Effet de la lévofloxacine sur d'autres médicaments

Substrats du CYP1A2
Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la lévofloxacine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat test pour le CYP1A2), indiquant ainsi que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

Substrats du CYP2C9
Une étude *in vitro* a montré un faible potentiel d'interaction entre la lévofloxacine et les substrats du CYP2C9.

Interactions induites par les effets sur les transporteurs
Des études *in vitro* ont montré un faible niveau d'inhibition des transporteurs clés associés à l'élimination du médicament dans le rein (polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 **(**OATP1B1), OATP1B3, transporteur d'anions organiques 1 (OAT1), OAT3 et transporteur de cations organiques-2 (OCT2)) à des expositions après inhalation de 240 mg de lévofloxacine deux fois par jour.

De plus, les données cliniques ne suggèrent pas d'interaction avec les substrats de la glycoprotéine P (P-gp), tels que la digoxine.

Ciclosporine
La demi-vie de la ciclosporine était augmentée de 33% lorsqu'elle était co-administrée avec la lévofloxacine.

Antivitamines K
Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, potentiellement sévères, ont été rapportés chez des patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (warfarine par ex.). Par conséquent, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par les antivitamines K (voir rubrique 4.4).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT
La lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par ex. antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Cependant, en l'absence de données chez l'Homme et en raison d'un risque de lésions du cartilage des articulations portantes de l'organisme en phase de croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, l'utilisation de Quinsair est contre-indiquée durant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant, d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel.

En l'absence de données chez l'Homme et en raison d'un risque de lésions du cartilage des articulations portantes de l'organisme en phase de croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, l'utilisation de Quinsair est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

La lévofloxacine n'a pas perturbé la fertilité ni les performances de reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets indésirables (par ex. fatigue, asthénie, troubles visuels, sensations vertigineuses) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir. Les patients présentant de tels symptômes doivent être avertis de ne pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de la posologie recommandée de Quinsair a été évaluée chez 472 patients atteints de mucoviscidose à partir de deux essais en double aveugle, à cycle unique, contrôlés contre placebo et d'une étude avec comparateur actif suivie d'une étude d'extension optionnelle non contrôlée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la toux/toux productive (54%), la dysgueusie (30%) et la fatigue/asthénie (25%).

Liste récapitulative des effets indésirables rapportés avec Quinsair

Les effets indésirables avec au moins une relation causale raisonnablement plausible avec Quinsair sont présentés par système d'organes selon la classification MedDRA. Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**
Infections et infestations		Mycose vulvovaginale	Infection fongique buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie*, neutropénie*
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie*		
Affections psychiatriques		Insomnie*	Anxiété*, dépression*
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Céphalées, vertiges*	Hyposmie*, somnolence*

Affections oculaires			Troubles visuels*
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes*	Perte auditive*
Affections cardiaques			Tachycardie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux/toux productive, dyspnée, modifications des sécrétions bronchiques (volume et viscosité)*, hémoptysie*	Dysphonie	Bronchospasme**, hyperréactivité bronchique, obstruction des voies respiratoires
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements, douleurs abdominales*, diarrhée*, constipation*	Haut-le-cœur, dyspepsie*, flatulences*
Affections hépatobiliaires			Hépatite*, hyperbilirubinémie*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Urticaire*, prurit*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, myalgie*	Tendinite, costochondrite, raideur articulaire
Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/asthénie, baisse de la tolérance à l'effort	Pyrexie	
Investigations	Perte de poids**, Baisse du volume expiratoire maximal *	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, baisse aux tests de fonction pulmonaire*, élévation et baisse de la glycémie*, augmentation de la créatinine sanguine*, bruits respiratoires anormaux*,	Anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang*, prolongation de l'intervalle QT à l'ECG*, augmentation du nombre d'éosinophiles*, baisse du nombre de plaquettes*

* Effets indésirables dont le lien avec Quinsair est incertain, mais qui sont connus pour être associés à l'administration par voie générale de la lévofloxacine et/ou sont associés de façon plausible à Quinsair et ont été rapportés plus fréquemment qu'avec le placebo dans les études cliniques.
** Voir le paragraphe ci-dessous pour plus de détails.

Liste récapitulative des effets indésirables rapportés après administration par voie générale de lévofloxacine

Les effets indésirables avec au moins une relation causale raisonnablement plausible avec la lévofloxacine sont présentés par système d'organes selon la classification MedDRA. Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	**Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Pancytopénie*, Agranulocytose*, Anémie hémolytique*
Affections du système immunitaire		Angiooedème	Choc anaphylactique, choc anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Coma hypoglycémique
Affections psychiatriques	État confusionnel, nervosité	Réactions psychotiques (par ex. hallucinations, paranoïa), agitation, rêves anormaux, cauchemars	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide
Affections du système nerveux	Tremblements	Convulsions, paresthésies	Neuropathie sensitive périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, dyskinésie, troubles extrapyramidaux, syncope, hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires			Perte transitoire de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges		
Affections cardiaques		Palpitations	Tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire et torsades de pointes
Affections vasculaires		Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie allergique
Affections hépatobiliaires			Ictère et atteinte hépatique sévère, y compris insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, réactions de photosensibilité, vascularite leucocytoclastique, stomatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire	Rhabdomyolyse, ruptures de tendon, ruptures ligamentaires, déchirure musculaire, arthrites
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs (notamment au niveau du dos, de la poitrine et des extrémités)
* Voir le paragraphe ci-dessous pour plus de détails.			

Description de certains effets indésirables

En cas de survenue d'une bronchospasme symptomatique aigu après administration de Quinsair, l'inhalation d'un bronchodilatateur à action rapide avant l'administration des doses suivantes peut apporter un bénéfice au patient (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une perte de poids a été rapportée dans les effets indésirables pendant les études cliniques, mais était essentiellement attribuée à la maladie plutôt qu'au médicament.

Des effets indésirables hématologiques sévères, tels que pancytopénie, agranulocytose et anémie hémolytique, ont été rapportés suite à l'administration par voie générale de lévofloxacine. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer leur fréquence.

Population pédiatrique

Dans le cadre d'essais cliniques, 51 adolescents atteints de mucoviscidose (≥ 12 à < 18 ans) ont reçu Quinsair 240 mg deux fois par jour et 6 adolescents atteints de mucoviscidose ont reçu Quinsair 120 mg (n = 3) ou 240 mg (n = 3) une fois par jour. De plus, 14 enfants atteints de mucoviscidose (≥ 6 à < 12 ans) et 13 adolescents atteints de mucoviscidose (≥ 12 à < 17 ans) ont reçu Quinsair 180 mg ou 240 mg une fois par jour pendant 14 jours. Sur la base de ces données limitées, il ne semble pas y avoir de différence cliniquement significative dans le profil de sécurité d'emploi de Quinsair dans ces sous-groupes de la population pédiatrique par rapport à celui observé chez l'adulte.

Cependant, deux cas d'arthralgie ont été observés chez les enfants dans les études cliniques menées avec Quinsair et on manque de données de sécurité à long terme, en particulier concernant les effets sur le cartilage observés chez l'animal (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre. Le patient doit être placé sous surveillance et être hydraté de manière adéquate. Une surveillance ECG doit être mise en place

en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, fluoroquinolones
Code ATC : J01MA12

La lévofloxacine est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones. Il s'agit de l'énantiomère S de la substance active racémique ofloxacine.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la lévofloxacine et des autres fluoroquinolones résulte de l'inhibition des enzymes bactériennes topo-isomérase IV et ADN gyrase.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les paramètres les plus prédictifs associés aux effets antibactériens de la lévofloxacine sont les rapports C_{max}/CMI et AUC/CMI (C_{max} = concentration maximale au site d'infection, AUC = aire sous la courbe et CMI = concentration minimale inhibitrice).

Résistance

La résistance à la lévofloxacine se développe souvent par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles sur l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV. La sensibilité réduite à la lévofloxacine peut également résulter du développement de protéines codifiées par des plasmides qui protègent ces cibles de l'inhibition. La perméabilité membranaire réduite (fréquente pour *P. aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux peuvent également contribuer à la résistance.

On observe une résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres fluoroquinolones.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de sensibilité établies pour l'administration par voie générale (orale ou intraveineuse) de la lévofloxacine ne sont pas applicables à l'administration par inhalation.

Efficacité clinique

L'efficacité clinique a été démontrée lors de deux études contrôlées contre placebo et une étude avec comparateur actif chez 448 patients randomisés pour recevoir Quinsair 240 mg deux fois par jour.

Deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, à cycle unique, contrôlés contre placebo (études 204 et 207) chez des patients atteints de mucoviscidose et d'infection chronique par *P. aeruginosa* ont été conduits. Des patients adultes et adolescents (≥ 12 à < 18 ans et pesant ≥ 30 kg) présentant un VEMS en pourcentage prédit compris entre 25% et 85% ont été inclus. Tous les patients avaient également reçu au moins 3 cures de traitement inhalé antimicrobien anti-*Pseudomonas* dans les 12 mois (étude 204) ou 18 mois (étude 207) avant l'inclusion dans l'étude, mais aucune durant les 28 jours précédant immédiatement l'entrée dans l'étude. Outre le médicament à l'étude, les patients ont continué leur traitement standard pour l'infection pulmonaire chronique. Un total de 259 patients ont été randomisés dans le groupe Quinsair 240 mg deux fois par jour pendant 28 jours (≥ 18 ans, n = 226 ; ≥ 12 à < 18 ans, n = 33) et 147 dans le groupe placebo (≥ 18 ans, n = 127 ; ≥ 12 à < 18 ans, n = 20). Ces deux études contrôlées contre placebo ont montré qu'un traitement de 28 jours par

Quinsair 240 mg deux fois par jour a entraîné une amélioration significative de la variation par rapport à l'état initial du VEMS en pourcentage prédit par rapport au placebo (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation, par rapport à la situation initiale, du VEMS en pourcentage prédit au Jour 28 dans les études d'efficacité et de sécurité d'emploi contrôlées contre placebo menées avec Quinsair chez des patients atteints de mucoviscidose

VEMS en pourcentage prédit	**Études complémentaires**			
	Étude 207 (ITT)		**Étude 204 (ITT) [a]**	
	Placebo	**Quinsair 240 mg BID**	**Placebo**	**Quinsair 240 mg BID**
	N = 110	N = 220	N = 37	N = 39
≥ 12 à < 18 ans, n (%)	16 (14,5)	30 (13,6)	4 (10,8)	3 (7,7)
≥ 18 ans, n (%)	94 (85,5)	190 (86,4)	33 (89,2)	36 (92,3)
Moyenne initiale (DS)	56,32 (15,906)	56,53 (15,748)	52,4 (13,42)	48,8 (15,15)
Variation, par rapport à la situation initiale, au Jour 28 Moyenne par la méthode des moindres carrés (ET)	1,24 (1,041)	3,66 (0,866)	-3,46 (2,828)	6,11 (2,929)
Différence entre les traitements au Jour 28 [IC à 95%] [b]	2,42 [0,53, 4,31] ; P = 0,012 [c]		9,57 [3,39, 15,75] ; P = 0,0026 [c]	

IC = intervalle de confiance ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; ITT = intention de traiter (tous les patients randomisés) ; P = valeur de P ; DS = déviation standard ; ET = erreur type ; ANCOVA = analyse de covariance.

[a] ANCOVA avec les conditions du traitement, la région, l'âge (16 à 18 ans, > 18 ans), et le VEMS en pourcentage prédit en situation initiale, en quartiles. (Note : dans l'étude 204, 38 patients supplémentaires ont été randomisés dans le groupe Quinsair 120 mg une fois par jour (≥ 18 ans, n = 35 ; ≥ 16 à < 18 ans, n = 3) et 37 autres patients ont été randomisés dans le groupe Quinsair 240 mg une fois par jour (≥ 18 ans, n = 34 ; ≥ 16 à < 18 ans, n = 3).)

[b] Différence moyenne par la méthode des moindres carrés pour Quinsair moins placebo.

[c] Testé avec un alpha de 0,05.

L'étude 209 (phase principale) était une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, contrôlée, comparant Quinsair à la solution de tobramycine pour inhalation (TIS) sur 3 cycles de traitement. Chaque traitement incluait 28 jours de traitement par Quinsair 240 mg deux fois par jour ou TIS 300 mg deux fois par jour suivis de 28 jours sans antibiotiques inhalés. Des patients adultes et adolescents (≥ 12 à < 18 ans et pesant ≥ 30 kg) présentant un VEMS en pourcentage prédit compris entre 25% et 85% ont été inclus. Tous les patients avaient également reçu au moins 3 cures de TIS dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, mais aucune pendant les 28 jours précédant immédiatement l'entrée dans l'étude. Outre le médicament à l'étude, les patients ont continué leur traitement standard pour l'infection pulmonaire chronique. Au total, 189 patients ont été randomisés dans le groupe Quinsair 240 mg deux fois par jour (≥ 18 ans, n = 170 ; ≥ 12 à < 18 ans, n = 19) et 93 dans le groupe placebo (≥ 18 ans, n = 84 ; ≥ 12 à < 18 ans, n = 9). Les résultats obtenus pour les critères d'évaluation principaux et secondaires sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats pour les critères d'évaluation principaux et secondaires de l'étude d'efficacité et de sécurité d'emploi contrôlée de Quinsair chez des patients atteints de mucoviscidose

Paramètres	Étude pivot - Étude 209 (phase principale ; ITT)		
	TIS 300 mg BID N = 93	**Quinsair 240 mg BID N = 189**	**Différence entre les traitements [a]**
≥ 12 à < 18 ans, n (%)	9 (9,7)	19 (10,1)*	
≥ 18 ans, n (%)	84 (90,3)	170 (89,9)	
VEMS en pourcentage prédit Moyenne initiale (DS)	53,20 (15,700)	54,78 (17,022)	
Critère d'évaluation principal :			
Variation du VEMS par rapport à la situation initiale au Jour 28 du cycle 1	N = 93 0,38 (1,262) [b]	N = 189 2,24 (1,019) [b]	Moyenne par la méthode des moindres carrés [IC à 95%] : 1,86 [-0,66, 4,39] [c]
Critères d'évaluation secondaires :			
Variation du VEMS par rapport à la situation initiale au Jour 28 du cycle 2	N = 84 -0,62 (1,352) [b]	N = 170 2,35 (1,025) [b]	Moyenne par la méthode des moindres carrés [IC à 95%] : 2,96 [-0,03, 5,95]
Variation du VEMS par rapport à la situation initiale au Jour 28 du cycle 3	N = 83 -0,09 (1,385) [b]	N = 166 1,98 (1,049) [b]	Moyenne par la méthode des moindres carrés [IC à 95%] : 2,07 [-1,01, 5,15]
Domaine respiratoire du Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R) Variation par rapport à la situation initiale au Jour 28 du cycle 1	N = 91 -1,31 (1,576) [b]	N = 186 1,88 (1,278) [b]	Moyenne par la méthode des moindres carrés [IC à 95%] : 3,19 [0,05, 6,32] P = 0,046 [e]
Temps médian jusqu'à l'administration d'antimicrobiens anti-*Pseudomonas*	N = 93 110 jours	N = 189 141 jours	Risque relatif [CI à 95%] [d] : 0,73 [0,53, 1,01] P = 0,040 [e]
Temps médian jusqu'à l'exacerbation pulmonaire	N = 93 90,5 jours	N = 189 131 jours	Risque relatif [CI à 95%] [d] : 0,78 [0,57, 1,07] P = 0,154 [e]

IC = intervalle de confiance ; VEMS = volume expiratoire maximal en 1 seconde ; ITT = intention de traiter (tous les patients randomisés) ; P = valeur de P ; DS = déviation standard ; ET = erreur type ; TIS = solution de tobramycine pour inhalation.

* Note : un adolescent randomisé dans le groupe Quinsair 240 mg deux fois par jour n'a pas reçu le médicament à l'étude.

[a] Différence entre les traitements pour Quinsair moins TIS, ou rapport de risque pour Quinsair/TIS.

[b] Moyenne par la méthode des moindres carrés (ET).

[c] La non-infériorité a été testée avec une marge de non-infériorité prédéfinie et fixée de 4% au Jour 28 du cycle 1.

[d] Les estimations ont été obtenues à partir d'un modèle de régression de Cox.

[e] Valeur de P déterminée avec un test du log-rank.

Les patients qui avaient terminé l'étude 209 (phase principale) pouvaient poursuivre par une phase d'extension optionnelle pour 3 cycles supplémentaires (c'est-à-dire 28 jours de traitement par Quinsair 240 mg deux fois par jour suivis de 28 jours sans traitement). 88 patients au total ont reçu au moins 1 dose de Quinsair dans l'étude 209 (phase d'extension), 32 d'entre eux avaient reçu TIS et 56 avaient reçu Quinsair durant la phase principale. Durant la phase d'extension, la variation de la moyenne déterminée par la méthode des moindres carrés du VEMS en pourcentage prédit allait de 4,83% à 1,46% dans les 3 cycles de traitement additionnels. Dans le sous-groupe de patients qui ont reçu TIS

pendant la phase principale et qui ont changé pendant la phase d'extension en prenant du Quinsair, l'amélioration du VEMS en pourcentage prédit était plus marquée avec Quinsair qu'avec TIS (variation de la moyenne par la méthode des moindres carrés du VEMS en pourcentage prédit sous TIS entre 0,97% et 3,60% pour les cycles 1 à 3 et entre 4,00% et 6,91% pour les cycles 4 à 6 sous Quinsair). Dans le sous-groupe de patients qui ont reçu Quinsair tout au long des deux phases (principale et d'extension, c'est-à-dire du cycle 1 à 6), la variation de la moyenne par la méthode des moindres carrés du VEMS en pourcentage prédit allait de 3,6% à 4,6%, sauf dans le cycle 6, où elle était proche de la situation initiale (-0,15%). La proportion de patients qui ont reçu Quinsair tout au long de l'étude 209 et des phases d'extension (avec une CMI maximale de la lévofloxacine pour *P. aeruginosa* excédant 1 µg/ml) était comparable à la fin du traitement pendant les cycles 1 et 3 dans la phase principale (76,6% à 83,3%) et à la fin du traitement pendant les cycles 4 à 6 dans la phase d'extension (77,8% à 87,5%).

Population pédiatrique

Dans les études 204, 207 et 209, la variation du VEMS en pourcentage prédit par rapport à la situation initiale jusqu'à la fin du traitement en cycle 1 était, chez les 51 adolescents atteints de mucoviscidose (≥ 12 à < 18 ans et pesant ≥ 30 kg) recevant Quinsair 240 mg 2 fois par jour, d'ampleur comparable à celle observée chez les adultes. L'efficacité n'a pas été évaluée chez les 14 enfants atteints de mucoviscidose (≥ 6 à < 12 ans) et les 13 adolescents atteints de mucoviscidose (≥ 12 à < 17 ans) qui ont participé à l'étude 206.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Quinsair dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique chez des patients atteints de mucoviscidose et d'une infection/colonisation pulmonaire par *P. aeruginosa* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lévofloxacine est atteinte approximativement 0,5 à 1 heure après administration par inhalation.

L'administration de plusieurs doses de Quinsair 240 mg deux fois par jour par inhalation conduit à une exposition systémique à la lévofloxacine approximativement 50% inférieure à celle observée après administration par voie générale de doses comparables (voir Tableau 3). Il y a cependant une variabilité dans les expositions systémiques observées, ce qui signifie que les taux sériques de la lévofloxacine après inhalation de Quinsair peuvent parfois se situer dans la fourchette des taux observés après administration de doses comparables par voie générale.

Tableau 3 : Comparaison des moyennes de paramètres pharmacocinétiques (ET) de la lévofloxacine en doses répétées après administration de Quinsair par inhalation chez des patients atteints de mucoviscidose et après administration par voie intraveineuse et orale de lévofloxacine chez des adultes volontaires sains

Paramètres pharmacocinétiques	**Quinsair**	**Lévofloxacine systémique**	
	Inhalation 240 mg BID	**500 mg par voie orale QD***	**500 mg par voie IV QD***
C_{max} (µg/ml)	2,4 (1,0)	5,7 (1,4)	6,4 (0,8)
$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/ml)	20,9 (12,5)	47,5 (6,7)	54,6 (11,1)
IV = intraveineuse ; QD = quaque die (une fois par jour) ; BID = bis in die (deux fois par jour) * Valeur prédite d'après l'analyse de pharmacocinétique de population chez des patients atteints de mucoviscidose ** Patients en bonne santé de sexe masculin, âgés de 18 à 53 ans			

Des concentrations élevées de lévofloxacine ont été observées dans les expectorations après l'administration de Quinsair 240 mg deux fois par jour chez des patients atteints de mucoviscidose. Les concentrations moyennes dans les expectorations après l'administration étaient approximativement de 500-1900 µg/ml et étaient approximativement 400-1700 fois supérieures à celles observées dans le sérum.

Distribution

Le taux de liaison de la lévofloxacine aux protéines plasmatiques est approximativement de 30 à 40%. Après administration par voie inhalée de Quinsair 240 mg 2 fois/jour, la valeur moyenne du volume apparent de distribution de la lévofloxacine dans le sérum est approximativement de 250 L.

Biotransformation

La lévofloxacine est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5% de la dose après administration systémique et sont excrétés dans les urines. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination

La lévofloxacine est absorbée au niveau systémique après inhalation de Quinsair et éliminée de manière comparable à la lévofloxacine administrée par voie générale. Après administration orale ou intraveineuse, l'élimination plasmatique de la lévofloxacine est relativement lente ($t_{1/2}$: 6 à 8 heures). La demi-vie de la lévofloxacine après inhalation de Quinsair est approximativement de 5 à 7 heures. Son élimination est essentiellement rénale (plus de 85% de la dose administrée par voie orale ou intraveineuse). La valeur moyenne de la clairance corporelle totale apparente de la lévofloxacine après administration par voie générale d'une dose unique de 500 mg était de 175 +/- 29,2 ml/min. La clairance apparente (CL/F) de la lévofloxacine après inhalation de Quinsair 240 mg deux fois par jour est de 31,8 +/- 22,4 L/heure.

Linéarité

Après administration par voie générale, la lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1000 mg.

Insuffisants rénaux

Les effets d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine administrée par inhalation n'ont pas été étudiés. Cependant, aucun ajustement posologique n'a été proposé dans les études cliniques menées avec Quinsair, ce qui a permis l'inclusion de patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 20 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault chez les patients adultes et ≥ 20 ml/min/1,73 m^2 selon la formule de Schwartz chez les patients < 18 ans). Des études utilisant l'administration par voie générale de la lévofloxacine montrent que la pharmacocinétique de la lévofloxacine est affectée par l'insuffisance rénale ; la diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine estimée < 50 ml/min) s'accompagne d'une réduction de l'élimination rénale et de la clairance rénale, et d'une augmentation de la demi-vie d'élimination.

Par conséquent, aucun ajustement posologique de Quinsair n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Cependant, Quinsair est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min, voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude pharmacocinétique avec Quinsair chez des patients présentant une insuffisance hépatique. En raison du faible métabolisme hépatique de la lévofloxacine, aucune modification de la pharmacocinétique de la lévofloxacine par insuffisance hépatique n'est attendue.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Quinsair chez les enfants âgés de < 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de la lévofloxacine après inhalation de Quinsair 240 mg deux fois par jour a été étudiée chez des patients pédiatriques atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et pesant ≥ 30 kg. Un modèle pharmacocinétique de population basé sur un échantillonnage épars a déterminé que les concentrations sériques de lévofloxacine chez les patients pédiatriques et les patients adultes étaient comparables après 28 jours de traitement. Des concentrations supérieures dans les expectorations ont été observées chez les adultes par rapport aux patients pédiatriques dans l'étude 207; des concentrations comparables ont été observées dans les expectorations chez les adultes et les patients pédiatriques dans l'étude 209.

De plus, la pharmacocinétique de doses de lévofloxacine basées sur le poids administrées par inhalation une fois par jour pendant 14 jours chez des enfants et adolescents atteints de mucoviscidose (≥ 6 à < 12 ans, n = 14 et ≥ 12 à < 17 ans, n = 13) a été évaluée dans l'étude 206. Les patients pesant entre 22 et 30 kg ont reçu 180 mg de lévofloxacine/jour et les patients pesant > 30 kg ont reçu 240 mg de lévofloxacine/jour. Le schéma posologique basé sur le poids a conduit à une exposition pharmacocinétique constante dans le sérum et les expectorations dans toute la fourchette d'âges (7 à 16 ans) et de poids (22 à 61 kg) observés dans l'étude. Les expositions pharmacocinétiques sériques chez les enfants recevant le schéma posologique basé sur le poids étaient comparables à celles des adultes recevant Quinsair 240 mg une fois par jour. L'exposition pharmacocinétique dans les expectorations chez les enfants âgés de 7 à 16 ans représentait approximativement un tiers de l'exposition observée chez les adultes.

Patients âgés (≥ 65 ans)

La pharmacocinétique de la lévofloxacine administrée par inhalation n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Après administration par voie générale, il n'existe pas de différence significative entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées aux diminutions de la clairance de la créatinine liées à l'âge.

Sexe

Les résultats de l'analyse de pharmacocinétique de population n'ont montré aucune différence dans l'exposition systémique de la lévofloxacine qui serait liée au sexe après administration de Quinsair.

Origine ethnique

Les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine administrée par inhalation n'ont pas été étudiés. Après administration par voie générale, les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine ont été étudiés au travers d'une analyse de covariance réalisée sur les données provenant de 72 sujets : 48 sujets blancs et 24 non blancs. La clairance corporelle totale apparente et le volume apparent de distribution n'étaient pas affectés par l'origine ethnique des sujets.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les fluoroquinolones peuvent provoquer une arthropathie au niveau des articulations portantes des animaux immatures. Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine a montré des effets sur le cartilage articulaire (formations de vésicules et de cavités) chez le rat et le chien. Ces résultats étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

In vitro, la lévofloxacine n'a induit aucune mutation génétique des cellules bactériennes ou de mammifères, mais a induit des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois. Ces effets peuvent être imputés à l'inhibition de la topo-isomérase II. Les essais *in vivo* (micronucleus, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, dominant létal) n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique. Des études sur la souris ont montré que la lévofloxacine a une activité phototoxique seulement à des doses très élevées. La lévofloxacine n'a montré aucun potentiel génotoxique dans un essai de photomutagénicité et a réduit le développement de tumeurs dans un essai de photocarcinogénèse.

La lévofloxacine n'a pas provoqué d'altération de la fertilité ou de la reproduction chez le rat, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation dû à une toxicité maternelle.

Les données non cliniques menées sur la lévofloxacine administrée par voie inhalée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité (respiratoire), de toxicologie en dose unique et de toxicologie en administration répétée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de magnésium hexahydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule

Ampoule de 3 ml, en polyéthylène basse densité.

Sachet

Sachet laminé scellé contenant 4 ampoules.

Emballage intérieur

56 (14 sachets de 4) ampoules.

Emballage extérieur

Quinsair est fourni sous forme de boîte pour 28 jours qui comprend un emballage intérieur en carton contenant 56 ampoules et une notice. L'emballage extérieur en carton contient également un nébuliseur Zirela conditionné dans son propre emballage en carton avec le mode d'emploi du fabricant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique exclusivement. Après ouverture, le contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé doit être jeté.

Quinsair est administré par inhalation sur une période de 5 minutes en utilisant le nébuliseur spécifique Zirela équipé d'une tête d'aérosol Zirela et connecté à un générateur eBase ou à une unité de commande eFlow rapid (voir rubrique 4.2). Quinsair ne doit être utilisé avec aucun autre type de nébuliseur ou de tête d'aérosol.

Des instructions basiques d'utilisation sont données ci-dessous. Des instructions plus détaillées sont disponibles dans la notice et dans le mode d'emploi de l'appareil fourni par le fabricant.

Vider tout le contenu d'une ampoule dans le réservoir à médicament du nébuliseur Zirela. Fermer le réservoir à médicament en alignant les fentes du couvercle et les encoches du réservoir. Appuyer sur le couvercle et le tourner jusqu'à la butée dans le sens des aiguilles d'une montre. Faire asseoir le patient dans une position droite et détendue. Tout en tenant le nébuliseur à l'horizontale, appuyer sur le bouton on/off du générateur pendant quelques secondes. Le générateur va émettre un seul « bip » et la diode indiquant l'état de marche s'allume en vert. Après quelques secondes, l'aérosol va commencer à entrer dans la chambre d'inhalation du nébuliseur Zirela. Garder le nébuliseur à l'horizontale, introduire l'embout dans la bouche du patient en s'assurant que ses lèvres s'appliquent bien tout autour. Demander au patient d'inspirer et d'expirer par l'embout jusqu'à la fin du traitement. Lorsque le traitement est terminé, le générateur émet un double « bip ». Débrancher le générateur et démonter le nébuliseur Zirela pour le nettoyage et la désinfection.

Ne mettre aucun autre médicament dans le nébuliseur Zirela.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû – La Prévôté
78550 Houdan
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/973/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération de lot

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû - La Prévôté
78550 Houdan
FRANCE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Conduire une étude non interventionnelle de sécurité post-autorisation chez un ensemble de patients atteints de mucoviscidose afin d'étudier le profil de sécurité à long terme de Quinsair dans la pratique clinique quotidienne au sein de l'Union européenne.	Analyses intermédiaires cumulatives − annuellement Rapport final d'étude – T2 2022

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON CONTENANT UN EMBALLAGE INTÉRIEUR EN CARTON CONTENANT 56 (14 SACHETS DE 4) AMPOULES PLUS UN NÉBULISEUR « ZIRELA »

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur

Lévofloxacine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient de la lévofloxacine hémihydratée, équivalant à 100 mg de lévofloxacine. Chaque ampoule contient 240 mg de lévofloxacine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de magnésium hexahydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur

56 (14 sachets de 4) ampoules

Cette boîte contient également un nébuliseur Zirela.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement. Après ouverture, utiliser immédiatement.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû – La Prévôté
78550 Houdan
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/973/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Quinsair

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR EN CARTON CONTENANT 56 (14 SACHETS DE 4) AMPOULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur

Lévofloxacine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient de la lévofloxacine hémihydratée, équivalant à 100 mg de lévofloxacine. Chaque ampoule contient 240 mg de lévofloxacine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de magnésium hexahydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur

56 (14 sachets de 4) ampoules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement. Après ouverture, utiliser immédiatement.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû – La Prévôté
78550 Houdan
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/973/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Quinsair

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

SACHET LAMINÉ CONTENANT 4 AMPOULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur

Lévofloxacine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient de la lévofloxacine hémihydratée, équivalant à 100 mg de lévofloxacine. Chaque ampoule contient 240 mg de lévofloxacine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de magnésium hexahydraté et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur

4 ampoules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique exclusivement. Après ouverture, utiliser immédiatement.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû – La Prévôté
78550 Houdan
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/973/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

AMPOULE, EN POLYÉTHYLÈNE BASSE DENSITÉ

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur

Lévofloxacine

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,4 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Quinsair 240 mg solution pour inhalation par nébuliseur
Lévofloxacine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Quinsair et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Quinsair
3. Comment utiliser Quinsair
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Quinsair
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Quinsair et dans quel cas est-il utilisé

Quinsair contient un antibiotique appelé lévofloxacine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés fluoroquinolones.

Quinsair est utilisé dans le traitement des **infections pulmonaires** causées par une bactérie appelée *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes atteints de **mucoviscidose**. Si l'infection n'est pas correctement traitée, elle continuera à endommager les poumons, créant d'autres problèmes respiratoires.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Quinsair

N'utilisez pas Quinsair :
- si vous êtes **allergique** à la **lévofloxacine**, à tout autre **antibiotique de la famille des quinolones**, par exemple la moxifloxacine, la ciprofloxacine ou l'ofloxacine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez déjà eu un problème à vos tendons (**tendinite** ou **rupture de tendon**) au cours d'un traitement par un **antibiotique de la famille des quinolones**
- si vous avez déjà eu des crises d'**épilepsie**
- si vous êtes **enceinte** ou si vous **allaitez**

Avertissements et précautions
Avant d'utiliser Quinsair, prévenez votre médecin si vous avez, ou avez déjà eu :
- Des problèmes rénaux.

- Une réaction allergique sévère. Les symptômes sont listés dans la rubrique 4.

- Des réactions cutanées sévères
  Si vous recevez un traitement par Quinsair, vous pouvez avoir une réaction cutanée sévère, par exemple des cloques ou des lésions. Prévenez votre médecin si vous constatez des réactions sur le peau après avoir utilisé Quinsair.

- Des problèmes au niveau du foie. Les symptômes sont listés dans la rubrique 4.

- Troubles du rythme cardiaque
  Quinsair peut entraîner des changements dans votre rythme cardiaque, en particulier si vous prenez des médicaments pour traiter des problèmes cardiaques ou si vous avez des taux trop bas de potassium ou de magnésium dans le sang. Les femmes prenant ces types de médicaments sont plus souvent touchées par ces problèmes. Si vous présentez des palpitations ou des irrégularités du rythme cardiaque durant la période de traitement par Quinsair, informez-en votre médecin immédiatement.

- Crises d'épilepsie et convulsions
  Les antibiotiques de la familles des quinolones, dont Quinsair, peuvent provoquer des crises d'épilepsie ou des convulsions. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez d'utiliser Quinsair et informez-en immédiatement votre médecin.

- Une dépression ou des problèmes de santé mentale.

- Des lésions nerveuses
  Quinsair peut provoquer une neuropathie périphérique (lésions nerveuses). Si vous ressentez des douleurs, brûlures, picotements, engourdissements ou faiblesses dans vos membres, arrêtez d'utiliser Quinsair et consultez immédiatement votre médecin.

- Une maladie entraînant faiblesse musculaire et fatigue appelée myasthénie.

- Une tendinite entraînant une douleur, une raideur et/ou un gonflement des articulations.

- Des difficultés à respirer pouvant être légères à sévères (bronchospasme).

- Une toux accompagnée de sang ou un crachat mêlé de sang.

- Déficit en glucose -6-phosphate déshydrogénase
  Les antibiotiques de la famille des quinolones, tels que Quinsair, peuvent entraîner, chez les patients présentant un déficit en glucose -6-phosphate déshydrogénase (une maladie héréditaire rare), des complications sanguines se manifestant par des symptômes tels qu'une élévation soudaine de la température corporelle, un jaunissement de la peau et des membranes muqueuses, des urines sombres, une pâleur, une fatigue, une respiration rapide et difficile, un pouls rapide et faible. Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin.

- Diabète
  Les antibiotiques de la famille des quinolones, y compris Quinsair, peuvent entraîner aussi bien une élévation qu'une baisse excessives du taux de sucre dans le sang. Si vous êtes diabétique, vous devez surveiller votre glycémie avec attention.

- Diarrhée
  Il est possible que vous présentiez une diarrhée pendant ou après le traitement par Quinsair. Si elle devient sévère ou persistante, ou si vous remarquez du sang dans vos selles, vous devez arrêter immédiatement d'utiliser Quinsair et consulter votre médecin. Ne prenez aucun médicament pour traiter la diarrhée avant d'en avoir parlé avec votre médecin.

- Résistance aux antibiotiques
  Avec le temps, les bactéries peuvent développer une résistance au traitement antibiotique. Cela signifie que Quinsair ne doit pas être utilisé comme traitement de prévention d'infections au niveau du poumon. Il doit être utilisé uniquement pour traiter des infections pulmonaires causées par *Pseudomonas aeruginosa*. Si vous avez des questions ou des inquiétudes à ce sujet, parlez-en à votre médecin.

- Surinfections
  Parfois, un traitement antibiotique de longue durée peut occasionner une autre infection causée par une autre bactérie qui n'est pas sensible à l'antibiotique (surinfection). Si vous avez des questions ou des inquiétudes à ce sujet et sur l'utilisation de Quinsair, parlez-en à votre médecin.

- Problèmes de vue
  Si vous notez un changement quelconque dans votre vision ou si vous avez d'autres problèmes au niveau des yeux pendant votre traitement par Quinsair, contactez immédiatement un ophtalmologiste.

- Photosensibilité
  Quinsair peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Vous devez éviter une exposition prolongée au soleil ou à la lumière solaire intense et vous ne devez pas utiliser de cabine de bronzage ou d'autres types de lampes UV pendant que vous prenez Quinsair et pendant 48 heures après l'arrêt du traitement.

- Résultats d'analyses faussés
  Certains tests (par exemple tests de confirmation de la tuberculose ou tests de détection d'antalgiques forts) peuvent donner des résultats faussement négatifs ou positifs pendant le traitement par Quinsair.

Enfants et adolescents
Quinsair ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car il n'y a pas assez d'informations sur son utilisation chez les patients de cet âge.

Autres médicaments et Quinsair
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament. Ces médicaments peuvent interférer sur les effets de Quinsair.

Informez votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :
- Un anti-vitamine K, par exemple la **warfarine** (utilisée pour empêcher la formation de caillots dans le sang). Prendre ces médicaments en même temps que Quinsair peut provoquer plus de saignements. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller la capacité de coagulation de votre sang.

- **La théophylline** (utilisée pour traiter les problèmes respiratoires) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que le **fenbufène**, l'**acide acétylsalicylique** (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisée pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, mais aussi pour prévenir la formation de caillots sanguins) ou l'**ibuprofène**. Prendre Quinsair en même temps que ces médicaments vous exposerait à un plus grand risque de faire des crises convulsives.

- Les médicaments tels que le **probénécide** (utiliser pour prévenir la goutte) ou la **cimétidine** (utilisée pour traiter les ulcères). Prendre Quinsair en même temps que ces médicaments pourrait influencer la manière dont vos reins éliminent les médicaments, ce qui est particulièrement important si vous souffrez de problèmes au niveau des reins.

- **La ciclosporine** (utilisée après une transplantation d'organe) ou des **médicaments qui ont un effet sur votre rythme cardiaque** (tels que les anti-arythmiques, les antidépresseurs tricycliques, les antibiotiques macrolides ou les antipsychotiques). Quinsair peut interférer sur les effets de ces médicaments. Votre médecin vous en dira plus.

Grossesse et allaitement
Quinsair ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement. Si vous êtes **enceinte** ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à **votre médecin**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Quinsair peut entraîner des vertiges, une fatigue, une faiblesse, ou des problèmes de vue. Si vous ressentez de tels symptômes, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment utiliser Quinsair

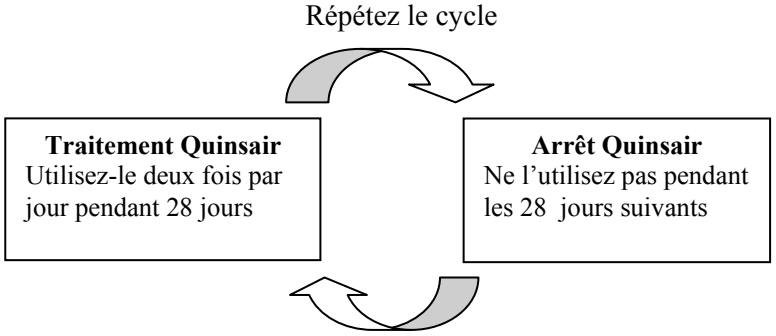
Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Quelle quantité utiliser
Inhalez le contenu d'**une ampoule (240 mg) deux fois par jour à l'aide du nébuliseur Zirela**.
Inhaler le médicament avec le nébuliseur prend approximativement 5 minutes.

Quand l'utiliser ?
Le fait d'inhaler Quinsair à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament. Inhalez votre médicament de la manière suivante :
- 1 ampoule le matin, à l'aide du nébuliseur Zirela
- 1 ampoule le soir, à l'aide du nébuliseur Zirela

Il est préférable de respecter un délai d'environ 12 heures entre vos inhalations.

Combien de temps l'utiliser ?
Vous utilisez Quinsair chaque jour pendant 28 jours, puis vous faites une pause pendant 28 jours, pendant lesquels vous ne prenez pas de Quinsair. Ensuite, vous recommencez un nouveau cycle de traitement.
Il est important que vous utilisiez toujours le médicament deux fois par jour pendant les 28 jours de traitement et que vous respectiez bien l'alternance 28 jours de traitement - 28 jours sans traitement aussi longtemps que votre médecin vous dit de le faire.


Répétez le cycle
Traitement Quinsair
Utilisez-le deux fois par jour pendant 28 jours
Arrêt Quinsair
Ne l'utilisez pas pendant les 28 jours suivants

Quel médicament complémentaire votre médecin peut-il vous prescrire si vous avez des difficultés à respirer lorsque vous utilisez Quinsair ?
Si vous avez des difficultés à respirer après avoir utilisé Quinsair, votre médecin peut vous prescrire un inhalateur contenant un médicament bronchodilatateur (salbutamol par ex.). Inhalez ce médicament au moins 15 minutes ou jusqu'à 4 heures avant votre prochaine dose de Quinsair.

Comment faire en cas d'utilisation de plusieurs inhalateurs différents ou d'autres traitements pour la mucoviscidose ?
Si vous prenez plusieurs traitements inhalés différents et d'autres traitements pour la mucoviscidose, il est recommandé d'utiliser vos médicaments dans l'ordre suivant :
1er Bronchodilatateurs
2e Dornase alfa
3e Kinésithérapie respiratoire

4e Quinsair
5e Stéroïdes inhalés

Comment l'utiliser
Quinsair doit être pris par inhalation à l'aide d'un **nébuliseur Zirela** (comprenant une tête d'aérosol Zirela). Celui-ci doit être connecté à un générateur eBase ou à une unité de commande eFlow rapid.

Informations importantes à savoir avant de commencer
- Chaque ampoule est destinée **à un usage unique seulement. Après ouverture, le contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement.**
- N'utilisez pas Quinsair si vous notez que le sachet laminé scellé ou les ampoules ont été endommagés.
- N'utilisez pas Quinsair si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.
- **Ne mélangez pas Quinsair avec d'autres médicaments** dans le nébuliseur Zirela.
- Ne mettez aucun autre médicament que Quinsair dans le nébuliseur Zirela.
- N'essayez pas d'inhaler Quinsair à l'aide d'un autre type de nébuliseur.
- Vérifiez que votre nébuliseur Zirela fonctionne correctement avant de commencer votre traitement.
- N'avalez pas le liquide contenu dans l'ampoule.

Lisez attentivement le mode d'emploi du fabricant fourni avec votre nébuliseur Zirela.

Comment préparer le nébuliseur pour l'inhalation ?
Conservez le mode d'emploi du système Zirela en lieu sûr, car il indique de manière détaillée l'assemblage du dispositif.

1) **Assurez-vous que le nébuliseur Zirela** se trouve sur une surface plane et stable.

2) **Videz tout le contenu d'une ampoule** dans le réservoir à médicament du nébuliseur Zirela (illustration 1). Assurez-vous de bien vider complètement l'ampoule, tapotez-la légèrement contre le rebord du réservoir si nécessaire.

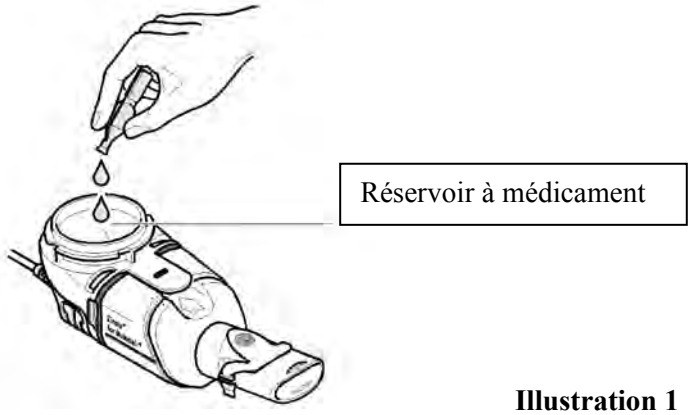


Illustration 1

3) **Fermez le réservoir à médicament** en alignant les fentes du couvercle et les encoches du réservoir (a). Appuyez sur le couvercle et tournez-le jusqu'à la butée dans le sens des aiguilles d'une montre (b, illustration 2).

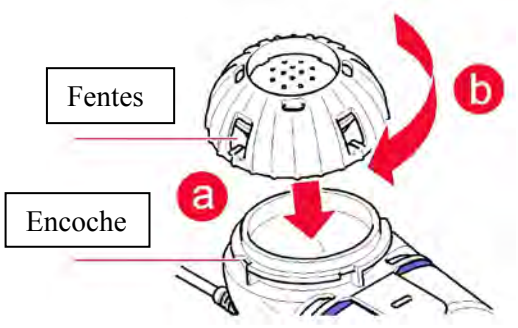


Illustration 2

Comment utiliser le nébuliseur Zirela ?

1) **Pour commencer votre traitement,** asseyez-vous dans une position droite et détendue.

2) **Tenez le nébuliseur à l'horizontale**, appuyez pendant quelques secondes sur le bouton on/off du générateur. Vous allez entendre un « bip » et la diode indiquant l'état de marche va s'allumer en vert.

3) **Après quelques secondes, un aérosol va commencer à entrer** dans la chambre d'inhalation du nébuliseur Zirela. Si l'aérosol ne commence pas à se former, reportez-vous au mode d'emploi du fabricant du système Zirela pour vous aider.

4) **Tout en gardant bien le nébuliseur à l'horizontale**, introduisez l'embout buccal dans votre bouche et fermez les lèvres tout autour (illustration 3).

Illustration 3

5) **Respirez normalement** (inspiration et expiration) par l'embout buccal. Essayez de ne pas respirer par le nez. Continuez à inspirer et expirer tranquillement jusqu'à la fin du traitement. Il faut approximativement 5 minutes pour inhaler le médicament avec le nébuliseur.

6) **Lorsque tout le médicament a été inhalé**, vous entendrez deux « bips » qui indiquent la fin du traitement.

7) **Une fois que vous avez terminé, tournez le couvercle du réservoir** pour vous assurer que tout le médicament a été administré. Quelques gouttes de médicament peuvent rester au fond du réservoir à la fin du traitement. C'est normal. Cependant, s'il y a plus que quelques gouttes, remettez le couvercle en place et poursuivez le traitement.

8) **Une fois le traitement terminé**, débranchez le générateur et démontez le nébuliseur Zirela pour le nettoyage et la désinfection. Le mode d'emploi du fabricant vous donnera tous les détails concernant le nettoyage et la désinfection.

Que faire si vous devez arrêter le traitement avant qu'il soit fini ?

Si vous devez, pour une raison ou une autre, arrêter le traitement alors qu'il n'est pas terminé, appuyez sur le bouton on/off du générateur pendant une seconde. Après arrêt complet de l'appareil, vous pouvez reprendre le traitement lorsque vous êtes prêt en appuyant une nouvelle fois sur le bouton on/off pendant une seconde. Le traitement se poursuit alors. Vous devez inspirer et expirer par l'embout buccal comme précédemment.

Comment et quand remplacer le nébuliseur Zirela ?

Un nébuliseur doit être utilisé pour un cycle de traitement de 28 jours. Veuillez vous reporter au mode d'emploi du fabricant pour des conseils de nettoyage et de rangement.

Si vous avez utilisé plus de Quinsair que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Quinsair que vous n'auriez dû, **vous devez en informer votre médecin dès que possible**. En cas d'ingestion du contenu de l'ampoule, ne vous inquiétez pas, mais informez-en votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Quinsair
Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte tant que vous pouvez respecter un intervalle de 8 heures avant l'inhalation de la prochaine dose prévue. Ainsi, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.

N'inhalez pas le contenu de plus d'une ampoule pour rattraper une dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser Quinsair
N'arrêtez pas d'utiliser Quinsair sans en avoir préalablement parlé à votre médecin, car l'arrêt du traitement peut entraîner une aggravation de votre infection pulmonaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves
Recourez **immédiatement à un traitement médical d'urgence** si vous faites une **réaction allergique sévère** après avoir inhalé Quinsair. Les symptômes incluent notamment :
- Démangeaisons généralisées et sensations de chaleur − affectant notamment le cuir chevelu, la bouche, la gorge, les paumes des mains ou les plantes des pieds
- Sifflement très marqué, ou respiration bruyante et difficile
- Urticaire/éruption cutanée sévère
- Gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue
- Teint pâle ou grisâtre
- Battements cardiaques rapides
- Malaise ou perte de connaissance

Arrêtez d'utiliser Quinsair et consultez immédiatement votre médecin :
- si vous ressentez une **douleur, raideur et/ou un gonflement dans vos articulations**
- Si vous avez des **problèmes de foie**. Les symptômes incluent :
  - Perte d'appétit
  - Coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
  - Urine de couleur sombre
  - Démangeaisons
  - Sensibilité (douleur) autour de l'estomac (abdomen)

Autres effets indésirables possibles :
Très fréquents : pouvant concerner plus de 1 patient sur 10
- Toux
- Altération du goût
- Fatigue, faiblesse et plus faible tolérance à l'effort
- Perte d'appétit et de poids
- Essoufflement
- Modifications de la quantité et de l'épaisseur du mucus/des glaires
- Crachats de sang
- Diminution du volume d'air pouvant être expiré en une seconde (baisse au test du VEMS)

Fréquents : pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10
- Infection fongique dans la région du vagin
- Insomnie ou troubles du sommeil
- Maux de tête
- Vertiges
- Sifflements ou bourdonnements d'oreille (acouphènes)
- Modification de la voix
- Nausées et vomissements
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Constipation
- Éruption cutanée
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Fièvre
- Analyse de sang anormale (augmentation de certaines enzymes du foie ou de la bilirubine dans le sang, et test montrant une diminution de fonction rénale)
- Test montrant une diminution de la fonction pulmonaire
- Augmentation ou diminution du taux de sucre (glucose) dans le sang
- Bruits anormaux lors de la respiration

Peu fréquents : pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 100
- Infection fongique de la bouche
- Faible nombre de globules rouges dans le sang (anémie) ou de cellules participant à la coagulation du sang (plaquettes)
- Diminution ou augmentation du nombre de globules blancs dans le sang
- Sensation d'anxiété, agitation et/ou dépression
- Baisse de l'odorat
- Somnolence
- Altération de la vue
- Perte d'audition
- Accélération du rythme cardiaque
- Difficultés à respirer
- Haut-le-cœur
- Indigestion
- Flatulences
- Urticaire et démangeaisons
- Douleur de la paroi thoracique
- Insuffisance rénale
- Modifications du rythme cardiaque

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés après la prise de comprimés ou après une perfusion intraveineuse contenant de la lévofoxacine, ils pourraient donc survenir après l'utilisation de Quinsair :

Peu fréquents : pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 100
- Sensation de confusion ou de nervosité
- Tremblements
- Sensation de vertiges, d'étourdissement ou de chute
- Transpiration excessive

Rares : pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 1000
- Hallucinations et/ou paranoïa
- Sensation d'agitation
- Rêves inhabituels ou cauchemars
- Convulsions (crises)
- Sensation de picotements (à type d'épingles et d'aiguilles) et/ou d'engourdissement
- Palpitations

- Baisse de la tension artérielle
- Faiblesse musculaire

Fréquence indéterminée : ne peut être estimé sur la base des données disponibles
- Faible nombre de toutes les cellules présentes dans le sang
- Coma diabétique
- Troubles mentaux sévères (qui, dans de très rares cas, peuvent conduire à une automutilation)
- Douleurs, brûlures, fourmillements, engourdissement et/ou faiblesse dans les membres (neuropathie)
- Mouvements musculaires involontaires, secousses ou spasmes
- Évanouissement
- Maux de tête lancinants sévères avec perte de la vision
- Perte temporaire de la vision
- Rythme cardiaque rapide ou anormal
- Inflammation des poumons
- Réactions cutanées sévères, telles que survenue de vésicules douloureuses ou de lésions pouvant apparaître dans la bouche, le nez ou le vagin
- Plus grande sensibilité de la peau au soleil ou à la lumière UV (solarium ou autres lampes à UV)
- Inflammation des vaisseaux sanguins
- Inflammation de la bouche ou des lèvres
- Détérioration rapide des muscles
- Tendinite ou rupture de tendon
- Douleurs, notamment dans le dos, la poitrine, les bras et les jambes

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Quinsair

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'ampoule, le sachet et les emballages après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Chaque ampoule est destinée à un usage unique seulement. Après ouverture, le contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement. Tout produit non utilisé doit être jeté. Replacer toute ampoule non utilisée et non ouverte du lot dans le sachet pour la protéger de la lumière.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Quinsair
- La substance active est la lévofloxacine. Une ampoule contient de la lévofloxacine hémihydratée équivalant à 240 mg de lévofloxacine.
- Les autres composants sont du chlorure de magnésium hexahydraté et de l'eau pour

préparations injectables.

Qu'est-ce que Quinsair et contenu de l'emballage extérieur
Quinsair est une solution pour inhalation par nébuliseur, limpide et de couleur jaune pâle.
Le médicament est contenu dans de petites ampoules en plastique de 3 ml. Quatre ampoules sont scellées dans un sachet laminé et chaque boîte contient 14 sachets.
Chaque boîte de 28 jours de Quinsair contient une boîte de 56 (14 sachets de 4) ampoules et une boîte contenant un nébuliseur Zirela accompagné du mode d'emploi du fabricant.

L'ampoule est étiquetée en anglais seulement. Les informations disponibles sur l'ampoule sont :

Sur la face avant de la languette de l'ampoule
Quinsair 240 mg
Solution pour inhalation par nébuliseur
Lévofloxacine
Voie inhalée 2,4 ml

Dans la zone « gaufrée », de chaque côté de la languette de l'ampoule
LOT
EXP

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Aptalis Pharma SAS
Route de Bû - La Prévôté
78550 Houdan
France
Tél : +33 1 30 46 19 00

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.